



Çocuk Hastalarda COVID-19 Şiddetini Öngörmeye Tam Kan Sayımı Parametreleri

Complete Blood Count Parameters to Predict COVID-19 Severity in Pediatric Patients

Sevliya Öcal Demir¹(iD), Abdülmelik Bucak²(iD), Nuran Üstün³(iD), Muhterem Duyu⁴(iD), Sertaç Arslanoğlu³(iD), Fahri Ovalı³(iD)

¹ SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ SB Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Öcal Demir S, Bucak A, Üstün N, Duyu M, Arslanoğlu S, Ovalı F. Çocuk hastalarda COVID-19 şiddetini öngörmeye tam kan sayımı parametreleri. J Pediatr Inf 2022;16(2):87-94.

Öz

Giriş: Şiddetli COVID-19 patogeneğinde hiperenflamasyonun önemli bir rolü olduğu ve enflamasyon derecesini belirleyen testlerin hastalık şiddetini tahmin etmede kullanılabilineceği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak bu çalışmada çocuk hastalarda COVID-19 şiddetini öngörebilecek hematolojik parametreleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: SARS-CoV-2-PCR testi pozitif olan semptomatik 105 çocuk çalışmaya dahil edildi. Başvuru sırasında 79 hastada hafif, 26 hastada orta ila şiddetli COVID-19 vardı. Hastaların demografik özellikleri, başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguları ile ilgili veriler tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hastaların hematolojik parametreleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri kullanılarak araştırıldı. Farklı tanılabilir belirtiçlerin tahmin değeri çalışıldı.

Bulgular: Şiddetli COVID-19 hastalarında ortalama yaş hafif COVID-19 grubuna oranla daha büyük (177 aya karşı 70 ay) ve ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) daha yüksekti (18.8 kg/m²'ye karşı 25.0 kg/m²). Tek değişkenli analiz, şiddetli COVID-19 grubunda ortalama lökosit (WBC), lenfosit, eozinofil ve trombosit sayılarının daha düşük, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve türetilmiş nötrofil lenfosit oranının (dNLR) daha yüksek olduğunu gösterdi (p < 0.05). Multivaryant analiz, düşük lenfosit (OR 0.072) ve WBC sayısı (OR 0.085), yüksek dNLR (OR 2.14) ve MPV (OR 2.35) indekslerinin hastalık şiddetini tahmin etmek için en değerli parametreler olduğunu gösterdi, ROC eğrisi analizi, lenfosit sayısının hastalığın ağırlığını öngörmeye diğer Tam kan sayımı parametrelerine göre üstün prediktif değere sahip olduğunu gösterdi (<1.55 /mm³, %84.6 duyarlılığı, %70.9 özgüllüğe sahipti).

Abstract

Objective: It is thought that hyperinflammation has an important role in the pathogenesis of severe COVID-19 and tests that determine the degree of inflammation can be used to predict the severity of the disease. From this point of view, we aimed to determine the hematological parameters that can predict the severity of COVID-19 in pediatric patients.

Material and Methods: Symptomatic and SARS-CoV-2-PCR test positive 105 children were included to study. Seventy-nine patients had mild, 26 had moderate to severe COVID-19 at admission. Data about their demographic characteristics, clinical and laboratory findings were collected from their medical records. Correlations between the hematological parameters and disease severity of patients were investigated by using univariate and multivariate regression analyses. Predictive value of different diagnostic markers was studied.

Results: Mean age was older (177 months vs. 70 months) and mean body mass index (BMI) was higher (18.8 kg/m² vs. 25.0 kg/m²) in patients with severe COVID-19 than those with mild. Univariate analysis showed that mean leucocyte (WBC), lymphocyte, eosinophiles, and platelet counts were lower; mean platelet volume (MPV), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) were higher in severe COVID-19 group (p < 0.05). Multivariate analysis showed low lymphocyte (OR 0.072) and WBC count (OR 0.085), high dNLR (OR 2.14) and MPV (OR 2.35) indexes were the most valuable parameters to predict disease severity, ROC curve analysis revealed lymphocyte count has superior predictive value (<1.55 /mm³ has 84.6% sensitivity, 70.9%

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Sevliya Öcal Demir

SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi, İstanbul, Türkiye

E-mail: sevliyademir@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.08.2021

Kabul Tarihi: 24.10.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Düşük lenfosit ve lökosit sayısı, yüksek MPV ve dNLR indeksleri COVID-19 şiddetini öngörmeye önemli değere sahiptir. Özellikle lenfopeni, ciddi hastalık açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek ve hastalığın kötüleşmesini önlemek için doğru tedaviyi başlatmada değerli bir parametre olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocuk, hematolojik, parametreler

specificity) than other CBC parameters have.

Conclusion: Low lymphocyte and leukocyte count, high MPV and dNLR values have significant predictive value in predicting COVID-19 severity. In particular, lymphopenia appears to be a valuable parameter to identify patients at high risk for severe disease and initiate accurate treatment to prevent disease deterioration.

Keywords: COVID-19, pediatric, hematological, parameters

Giriş

2019'un sonunda, Çin'de akut solunum sıkıntısı sendromunun nedeni olarak yeni bir koronavirüs tanımlandı (1). Ardından Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığı Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı ve virüse şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) (2,3) adı verildi. SARS-CoV-2'nin tüm dünyada hızla yayılmasının ardından 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi ilan edildi (4). 8 Temmuz 2021 itibarıyla, yani pandemi ilanından sonraki on altı ay içinde, dünya çapında 184.820.132 doğrulanmış vaka ve 4.002.209 ölüm bildirilmiştir (5).

COVID-19'un asemptomatik hastalıktan solunum sıkıntısı, şok, kardiyak arrest, çoklu organ yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden durumlara kadar değişen bir klinik seyri vardır. Çocuklarda şiddetli hastalık, yetişkinlerden daha az görülmektedir (6,7). Yakın zamanda yayınlanan pediatrik vaka serilerinde, şiddetli ve kritik hastalık oranı %3-12, mortalite oranı %0,03-0,17 (8,9) olarak bildirilmiştir. COVID-19'un şiddetinin erken tespiti, zamanında uygun tedavi vermeyi mümkün kılarak hastalığın kötüleşmesini önleyebilir.

Şiddetli COVID-19 patogeneğinde, virüse karşı gelişen yoğun bağışıklık yanıtı sonucu oluşan hiperenflamasyonun önemli rolü olduğu düşünülmektedir (10,11). Bu açıdan bakıldığında, biyobelirteçler enflamasyon durumunu temsil ettiklerinden hastalık şiddetini öngörmeye kullanılabilirler. Tam kan sayımı (TKS), enflamasyon durumunu belirlemek için en kolay ve düşük maliyetli laboratuvar testlerinden biridir. Yakın zamanda yetişkinlerde yapılan çalışmalar, bazı hematolojik parametreler ve/veya bunların birleşik oranı ile COVID-19'un şiddeti arasında ilişki bulmuştur (12-15). Şu ana kadar, COVID-19'lu çocuk hastalarda hematolojik parametrelerin prediktif değerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, çocuk yaşta COVID-19

şiddetinin değerlendirilmesinde TKS parametrelerinin yararlı olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma, Ekim 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Pediatri Kliniği'nde yatan 1 ay-18 yaş arasındaki çocuk hastalar ile yapıldı. SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan semptomatik hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ilk kabullerindeki klinik laboratuvar ve radyolojik bulguları, tedavileri ve sonuçları ile ilgili veriler tıbbi kayıtlardan toplandı.

COVID-19 şiddeti hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırıldı (Tablo 1) (16). Çalışma için hastalar iki grup altında toplandı; "hafif hastalık grubu", akciğer dahil organ tutulumu olmayan hafif COVID-19'lu 79 hastadan oluşurken "ağır hastalık grubu", akciğer (değişen şiddette pnömoni) veya başka bir organ tutulumu olan orta, şiddetli ve kritik 26 COVID-19 hastasından oluştu. SARS-CoV-2-PCR pozitifliği olan ve "çocuklarda multisistem enflamatuar sendrom" (MIS-C) klinik tablosu gösteren hastalar çalışma çalışmaya dahil edilmedi.

Tam kan sayımı (BC-6800, Mindray, Shenzhen, Çin), serum biyokimyası (Cobas 6000 sistemleri (c501 + e601), Roche Diagnostics Mannheim, Almanya), pıhtılaşma testleri (STA Compact Max, Stago, Asnieres-sur-Seine, Fransa) ve D-dimer testi (BCSXP, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya) tıbbi kayıtlardan elde edildi. Lökosit (WBC), nötrofil, lenfosit, eozinofil sayısı, hemoglobin (Hg), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi tam kan sayımı parametreleri ve bu parametrelerin enflamatuar indeksler olarak adlandırılan, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş nötrofil-lenfosit oranı (dNLR, N/(WBC-N), trombosit kütle indeksi (MPR, trombosit sayısına bölünen ortalama trombosit hacmi), sistemik enflamatuar indeks (SII, trombosit) *N/L) gibi birleşik

Tablo 1. Hastalarda koronavirüs 2019 (COVID-19) hastalığı şiddetinin sınıflandırılması

Hafif	Pnömoni olmaksızın , ateş, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırma, öksürük gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomları
Orta	Hipoksemisiz pnömoni
Ağır	Oksijen satürasyonu <%92 olan solunum sıkıntısı
Kritik	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya solunum desteği gerektiren solunum yetmezliği. Şok ve/veya organ disfonksiyonu
Dong ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (30).	

oranları, COVID-19 şiddetini tahmin etmedeki değerlerini belirlemek amacıyla iki hasta grubu arasında karşılaştırıldı.

Tüm sürekli değişkenler medyan [çeyrekler arası aralık (IQR)] olarak ifade edildi. Hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları arasındaki farklar, Mann-Whitney U testi veya uygun olduğu durumlarda Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Şiddetli COVID-19'un bağımsız korelasyonlarını belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. VKİ, lenfosit ve lökosit sayısının (1/lenfosit, 1/WBC), MPV ve dNLR'nin karşılıklı dönüşümü ile bir ROC eğrisi oluşturuldu ve tanısallık değerini değerlendirmek için eğrinin altındaki alan (AUC) hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. %5'e eşit veya daha düşük P değerleri anlamlı kabul edildi.

Hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları için parametrelerin tanısallık değerleri ROC ve ROC eğrisi altındaki alan (AUC) ile değerlendirildi.

Bulgular

105 çocuğun medyan yaşı 120 ay (IQR 24-186) olup, bunların 45'i (%42,9) kızdı. Hafif hastalık grubu 79 hastadan (%75,2), şiddetli hastalık grubu ise 12'si orta, sekizi ağır ve altısı kritik durumda olan 26 hastadan oluşuyordu. Bu iki grup demografik, klinik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı (Tablo 1).

Şiddetli hastalık grubunda medyan yaş daha büyüktü (177 ay, IQR 148-200 ay vs. 70 ay, IQR 13-182 ay; $p < 0.05$), ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksekti (medyan 25, IQR= 19.5-32.5 vs. 18.8, IQR 16.0-22.6). Ateş süresi şiddetli hastalık grubunda daha uzundu (medyan 4 gün, IQR 3-5 gün vs. iki gün, IQR 1-2 gün). Yedi hasta (%6) çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYB) takip ve tedaviye ihtiyaç duydu, bunlardan Down sendromu olan bir hasta hayatını kaybetti. Şiddetli hastalık grubunda medyan hastanede yatış süresi daha uzundu (medyan dokuz gün, IQR 6-13 gün vs dört gün, IQR 3-7 gün). Öte yandan, cinsiyet ve komorbiditye açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

İki grubun TKS parametreleri ve enflamatuar indeksleri Tablo 3'te verilmiştir. Şiddetli hastalık grubunda lökosit, lenfosit, eozinofil, trombosit sayıları hafif hastalık gruba kıyasla anlamlı derecede düşük, RDW-SW, MPV, MPR ve NLR daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca şiddetli hastalık grubunda C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin ve fibrinojen gibi diğer enflamatuar biyobelirteçler daha yüksek, albümin düzeyi daha düşüktü.

İki grup arasında anlamlı ölçüde farklı olan tam kan sayımı parametreleri ve enflamatuar indeksler, şiddetli COVID-19 için prediktif değerlerini ölçmek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanılarak incelendi (Tablo 3). Tek değişkenli analizleri yaş, yüksek VKİ, düşük WBC, düşük lenfosit, düşük eozinofil ve düşük trombosit sayıları, yüksek MPV, yüksek NLR ve yüksek dNLR'yi şiddetli COVID-19'u öngören bağımsız faktörler olarak tanımladı. Çok değişkenli analiz, yüksek VKİ, düşük WBC, düşük lenfosit, yüksek MPV, yüksek dNLR'nin şiddetli COVID-19 için

üstün prediktif değerine sahip olduğunu ortaya koydu (Tablo 2). CBC parametrelerinin şiddetli ve hafif hastalığı olan hastaları ayırt etmedeki yararını test etmek için ROC analizleri kullanıldı. AUC, lenfositte VKİ, WBC, dNLR ve MPV'den daha yüksekti. Lenfosit, WBC, MPV ve dNLR için optimum cut-off değerleri, sırasıyla %84,6, %73,1, %69,2, %64,0 duyarlılık ve %70,9, %72,2, %65,5, %63,3 özgüllük ile 1.55, 6.05, 9.45, 1.64 olarak hesaplandı (Tablo 5).

Tartışma

Yakın zamanda yapılan birkaç çalışma, yetişkinlerde COVID-19 şiddetini tahmin etmede hematolojik parametrelerin rolünü araştırmıştır. Bunlar arasında Wang ve ark. NLR ve RDW-SD'nin birleşik parametrelerinin değerli olduğunu bulurken, Lin ve ark. NLR'nin üstün prediktif değere sahip olduğunu, Fois ve ark. SII'nin COVID-19 şiddetini tahmin etmede en değerli olduğunu bulmuşlardır (12-14). Bu çalışma, COVID-19 tanılı çocuk hastalarda TKS parametrelerinin prediktif değerini değerlendiren ilk çalışmadır. Şiddetli COVID-19 hastalarının düşük WBC, düşük lenfosit, düşük eozinofil, düşük trombosit sayılarına sahip olduğunu ve yüksek MPV, yüksek NLR ve yüksek dNLR değerlerine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çok değişkenli analiz, düşük lenfosit, düşük WBC, yüksek MPV ve yüksek dNLR'nin şiddetli COVID-19 için üstün prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir. ROC analizi ise lenfositin diğer parametreler arasında en yüksek AUC değerine sahip olduğunu göstermiştir.

Lenfosit sayısında azalma birçok enfeksiyon hastalığında yaygındır. Ayrıca enfeksiyonlar sırasında B ve T hücrelerinin sayısında ve T hücre alt gruplarında değişiklik meydana gelebilir (17). Yetişkin hastalarda lenfopeni (özellikle CD4+ ve CD8 T lenfositlerinde azalma) COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (18). Dokuz bin üç yüz otuz beş çocuğu içeren 66 çalışmanın meta-analizinde, COVID-19'lu çocukların %19'unda lenfopeni bildirilmiştir (19). Yüksek enflamatuar belirteçler ve lenfositopeni MIS-C'nin özelliği olarak belirtilse de bulgularımız lenfopeni ile akut COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (20). Öte yandan, yetişkin hastalar ve MIS-C'li çocuklarda ağırlıklı olarak nötrofiliye bağlı yüksek WBC sayıları görülmüştür; çalışmamızda ise şiddetli COVID-19'lu çocuklarda, bunun aksine lökopeni saptanmıştır. Bu nedenle, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki asıl sorunun MIS-C'deki gibi sadece şiddetli enflamasyon olmadığını, azalmış lenfosit seviyesinin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini öne sürüyoruz.

Yüksek NLR ve dNLR, diğer enflamasyon belirteçleridir ve yükselmeleri lenfopeni, nötrofili veya her ikisinin bir arada olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada NLR ve dNLR değerleri şiddetli hastalık grubunda hafif hastalık grubuna göre daha yüksekti ve dNLR'nin prediktif değeri NLR'den daha üstündü. Benzer şekilde, Yang ve ark. bu enflamatuar belirteçleri COVID-19'lu yetişkin hastalarda analiz etmiş ve her ikisinin de şid-

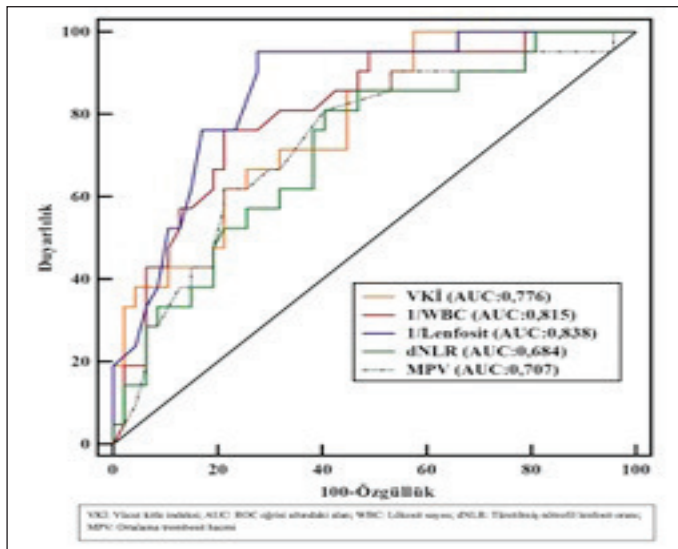
Tablo 2. COVID-19 ile hastaneye yatırılan çocukların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Global kohort (n= 105)	Pnömonisiz hafif COVID-19 grubu (n= 79)	Değişken şiddette pnömonisi olan şiddetli COVID-19 grubu (n= 26)	p
Demografik özellikler				
Yaş, ay	120 (24-186)	70 (13-182)	177 (148-200)	<0.0001
Cinsiyet (K/E)	45/60	31/48	14/12	0.282
VKİ (kg/m ²)	20.0 (17.0-25.8)	18.8 (16.0-22.6)	25 (19.5-32.5)	<0.0001
COVID-19 şiddeti				
Hafif (Hayır/Evet)	26/79	0/79	26/0	
Orta (Hayır/Evet)	93/12	79/0	14/12	
Şiddetli (Hayır/Evet)	97/8	79/0	18/8	
Kritik (Hayır/Evet)	99/6	79/0	20/6	
Komorbidite (Hayır/Evet)	74/34	54/25	17/9	0.969
Kronik akciğer hastalığı (Hayır/Evet)	97/8	72/7	25/1	0.676
Nörolojik hastalık (Hayır/Evet)	98/7	74/5	24/2	1.000
Hematolojik hastalık (Hayır/Evet)	103/2	78/1	25/1	0.436
Diabetes Mellitus (Hayır/Evet)	103/2	78/1	25/1	0.436
Renal hastalık (Hayır/Evet)	101/4	75/4	26/0	0.570
Romatolojik hastalık (Hayır/Evet)	103/2	78/1	25/1	0.436
Endokrinolojik hastalık (Hayır/Evet)	103/2	77/2	26/0	1.000
Metabolik hastalık (Hayır/Evet)	103/2	77/2	26/0	1.000
Down sendromu (Hayır/Evet)	103/2	79/0	24/2	0.060
Diğerleri	102/3	77/2	25/1	0.400
Birinci derece aile ferdi öldü veya yoğun bakıma ihtiyacı var	99/6	77/2	22/4	0.072
Belirtiler ve bulgular				
Başvuru sırasında semptomlu gün sayısı	2 (1-4)	2 (1-3)	5 (3-6)	<0.0001
Ateş (Hayır/Evet)	24/81	22/57	2/24	0.064
Başvurudan önceki ateşli gün sayısı, n	2 (1-4)	2 (1-2)	4 (3-5)	<0.0001
Öksürük (Hayır/Evet)	40/65	38/41	2/24	<0.0001
Nefes darlığı (Hayır/Evet)	81/24	65/14	16/10	0.055
Göğüs ağrısı (Hayır/Evet)	97/8	73/6	24/2	1.000
Rinit (Hayır/Evet)	97/8	71/8	26/0	0.196
Burun tıkanıklığı (Hayır/Evet)	100/5	74/5	26/0	0.329
Hapşırma (Hayır/Evet)	102/3	77/2	25/1	1.000
Boğaz ağrısı (Hayır/Evet)	98/7	73/6	25/1	0.678
Baş ağrısı (Hayır/Evet)	98/7	73/6	25/1	0.678
Karın ağrısı (Hayır/Evet)	101/4	76/3	25/1	1.000
Diyare (Hayır/Evet)	89/16	67/12	22/4	1.000
Kusma (Hayır/Evet)	80/25	58/21	22/4	0.370
Takipne /dispne (Hayır/Evet)	92/13	72/7	20/6	0.083
Ronkus, ral (Hayır/Evet)	81/24	70/9	11/15	<0.0001

Tablo 2. COVID-19 ile hastaneye yatırılan çocukların demografik ve klinik özellikleri (devamı)

Özellikler	Global kohort (n= 105)	Pnömonisiz hafif COVID-19 grubu (n= 79)	Değişken şiddette pnömonisi olan şiddetli COVID-19 grubu (n= 26)	p
Tedavi ve Prognoz				
ÇYBÜ yatışı (Hayır/Evet)	98/7	79/0	19/7	<0.0001
Entübasyon (Hayır/Evet)	104/1	79/0	25/1	0.248
NIMV (Hayır/Evet)	103/2	79/0	24/2	0.060
HFO (Hayır/Evet)	100/5	79/0	21/5	0.001
Steroid kullanımı				
Deksametazon (Hayır/Evet)	80/25	76/3	4/22	<0.0001
Metilprednizolon (Hayır/Evet)	100/5	76/3	24/2	0.595
Hastanede yatış süresi (gün)	5 (3-8)	4 (3-7)	9 (6-13)	<0.0001

* K: Kadın; E: Erkek; VKİ: Vücut kitle indeksi; ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, HFO: Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi. Tüm sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık [IQR]) olarak ifade edildi, %0.05'e eşit veya daha düşük değerler anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel olarak anlamlı değerler kalın harflerle gösterilmiştir.

**Şekil 1.** ROC analizi vücut kitle indeksi (VKİ) ve tam kan sayımı parametrelerinin COVID-19 şiddetini öngörmedeki tanınma değerini gösteriyor.

detli hastalık grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır; ayrıca NLR artışının, şiddetli COVID-19'da pnömoni progresyonunu etkileyen bağımsız prognostik belirteç olduğunu bildirmişlerdir (21).

Çalışmanın bir başka bulgusu da eozinopeninin şiddetli COVID-19 ile ilişkisinin olmasıdır. Bilindiği gibi eozinopeni genellikle enfeksiyonların şiddeti ile ilişkilidir ve varlığı kötü prognozu düşündürülebilir (17). Tanni ve ark. persistan eozinopeninin hastalık şiddeti ve düşük iyileşme oranı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (22). COVID-19'da eozinopeninin patofizyolojisi belirsizdir; eozinofil üretiminin bloke olması, kemik iliğinden eozinofil akışının inhibisyonu, akut enfeksiyon sırasında salgılan interferonların neden olduğu eozinofil apoptozu ve/veya

artan sitokinlerin kemotaktik etkileri nedeniyle dolaşımdaki eozinofillerin yeniden dağılımının bir sonucu olabilir (23,24).

Dissemine intravasküler koagülopatinin (DIC) yokluğunda septisemide ve bakteriyemi vakalarının üçte ikisinden fazlasında trombositopeni görülebilir. Bu trombosit üretiminin baskılanması, trombosit kullanımının artması ve/veya immün reaksiyonlara bağlı yıkım ile ilişkili olabilir (17). Bu çalışmada şiddetli COVID-19 grubunda hafif hastalık grubuna göre trombosit sayısı anlamlı olarak daha düşük ve MPV daha yüksekti. Ortalama trombosit hacmi değeri, artan trombosit yıkımına yanıt olarak kemik iliği olgunlaşmamış trombositler ürettiğinde artar. Yetişkinlerde yakın zamanda yapılan birkaç çalışma, MPV seviyesindeki artışın COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle hastalarda daha iyi prognoz için trombosit sayısının yanında MPV de takip edilmelidir (25).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı; öncelikle veriler tek bir merkezden retrospektif olarak elde edildi ve bu parametrelerin çalışma küçük bir örneklem boyutuna sahipti. Bu sebeplerle hematolojik parametrelerin öngörücü gücünü göstermek için çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

İleri yaş, yüksek VKİ, düşük lenfosit, lökosit, eozinofil ve trombosit sayıları, yüksek MPV, NLR, dNLR değerlerinin şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğu bulundu. Öte yandan, yüksek VKİ, düşük lenfosit ve lökosit sayıları, yüksek MPV ve dNLR değerleri, hastalık şiddeti için en iyi prediktif orana sahip parametrelerdi, başvuru sırasında yüksek riskli hastaları belirlemek için kullanılabilir. Zamanında doğru tedavinin başlatılması, hastalığın kötüleşmesini önleyecek ve morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Tablo 3. COVID-19'lu çocuklarda tam kan sayımı (CBC) parametreleri, türetilmiş enflamasyon indeksleri ve bazı enflamatuvar belirteçler

Parametreler	Global kohort (n= 105)	Pnömonisiz hafif COVID-19 grubu (n= 79)	Değişken şiddette pnömonisi olan şiddetli COVID-19 grubu (n= 26)	p
WBC (mm ³)	6.6 (4.7-9.1)	7.5 (5.8-9.6)	4.3 (3.4-6.1)	<0.0001
Nötrofil (mm ³)	3.6 (2.2-5.4)	4.1 (2.23-6.01)	2.75 (2.2-4.3)	0.079
Lenfosit (mm ³)	1.8 (1.3-2.7)	2.2 (1.5-3.5)	1.2 (0.8-1.5)	<0.0001
Eozinofil (mm ³)	0.04 (0.01-0.10)	0.05 (0.01-0.17)	0.00 (0.00-0.05)	<0.0001
Hg	12.9 (11.8-13.9)	12.9 (11.7-13.9)	12.9 (12.2-14.0)	0.699
RDW-SD	40 (38-42)	40.0 (37.0-41.0)	41 (39-43)	0.010
PLT	240 (184-302)	266.5 (200-335)	181 (140-232)	<0.0001
MPV	9.2 (8.7-10.0)	9.0 (8.6-9.7)	9.8 (9.2-11.0)	0.002
MPR (MPV/PLT)	0.04 (0.03-0.05)	0.03 (0.03-0.05)	0.06 (0.04-0.08)	<0.0001
NLR (N/R)	1.96 (1.04-4.00)	1.61 (0.90-3.29)	2.86 (1.5-5.98)	0.027
SII [(N/L) X PLT, NLPR]	442.86 (189.21-839.85)	447.89 (181.64-824.63)	426.5 (259.87-1498.25)	0.417
dNLR [N/(WBC-N)]	1.39 (0.80-2.55)	1.17 (0.74-2.27)	2.29 (1.19-3.94)	0.006
AST	30 (21-41)	29 (19-41)	31 (24-38)	0.448
ALT	17 (11-29)	16 (10-25)	24 (13-36)	0.079
İndirekt bilirubin	0.15 (0.10-0.24)	0.15 (0.10-0.23)	0.15 (0.10-0.26)	0.727
Direkt bilirubin	0.14 (0.10-0.19)	0.14 (0.11-0.19)	0.12 (0.09-0.17)	0.154
Kreatinin	0.58 (0.42-0.77)	0.51 (0.41-0.71)	0.66 (0.54-0.80)	0.023
Üre	21 (17-28)	21 (17-28)	21 (16-25)	0.540
Na	137 (135-138)	137 (134-138)	137 (136-139)	0.491
K	4.3 (4.1-4.6)	4.4 (4.1-4.7)	4.2 (3.9-4.4)	0.032
Albümin	43.5 (40.7-45.5)	44 (41.6-45.9)	40.6 (37.8-43.5)	0.001
Total protein	69.7 (63.7-75.3)	69.8 (63-75.3)	69 (65.7-73.7)	0.954
Ck	90 (60-134.5)	88 (61-133)	92.5 (57.0-249.0)	0.344
LDH	276 (216-348)	254.5 (202.5-322.5)	345 (268-410)	0.002
CRP (mg/L)	5.2 (1.0-22.3)	3.4 (1.0-12.0)	27.2 (5.1-42.2)	<0.0001
Prokalsitonin	0.098 (0.04-0.135)	0.1 (0.04-0.14)	0.095 (0.05-0.12)	0.790
Ferritin	161 (64-275)	74 (36.9-209)	255 (132-351)	0.021
D-Dimer	0.59 (0.27-1.0)	0.52 (0.26-0.84)	0.86 (0.5-1.7)	0.044
Fibrinojen	380 (324-454)	344 (306-354)	425 (369-461)	0.001

* Tüm sürekli değişkenler medyan [çeyrekler arası aralık (IQR)] olarak ifade edildi, %0,05 veya daha düşük değerler anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel olarak anlamlı değerler kalın harflerle gösterilmiştir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2021/0309, Tarih: 16.06.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - SÖD, NÜ; Tasarım - SÖD, NÜ, SA, FO; Denetleme - SA, FO; Kaynaklar - SÖD, NÜ, AB; Veri toplanması ve/veya iş-

lemesi - AB, MD; Analiz ve/veya yorum - SÖD, NÜ, AB, MD; Literatur taraması - SÖD, NÜ, MD; Yazıyı yazan - SÖD; Eleştirel inceleme - SA, FO.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Tablo 4. Şiddetli COVID-19'u öngören hematolojik parametreler ve enflamatuar indeksler

Parameters	Tek değişkenli		Çok değişkenli*	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş (ay)	1.017 (1.008-1.025)	<0.0001	1.023 (0.997-1.050)	0.089
VKİ (kg/m ²)	1.184 (1.076-1.303)	0.001	1.317 (1.036-1.675)	0.025
Cinsiyet				
Kadın	Referans	-		
Erkek	0.554 (0.227-1.353)	0.195		
WBC (mm ³)	0.572 (0.433-0.756)	<0.0001	0.085 (0.015-0.471)	0.005
Nötrofil (mm ³)	0.829 (0.677-1.015)	0.069		
Lenfosit (mm ³)	0.161 (0.064-0.410)	<0.0001	0.072 (0.006-0.929)	0.044
Eozinofil (mm ³)	0.001 (0.000-0.013)	0.006		
Hg	1.063 (0.787-1.435)	0.691		
RDW-SD	1.095 (0.989-1.212)	0.080		
PLT	0.985 (0.977-0.993)	<0.0001		
MPV	1.839 (1.223-2.764)	0.003	2.347 (1.426-7.000)	0.013
N/L (NLR)	1.163 (1.012-1.337)	0.034		
dNLR	1.336 (1.056-1.689)	0.016	2.142 (1.240-8.119)	0.007
SII	1.001 (1.000-1.002)	0.073		
MPV/PLT (MPR)	1.100 (0.700-1.397)	0.089		

* Backward stepwise (Wald).

Tablo 5. Önemli hematolojik parametrelerin ROC analizi

Parametreler	AUC	SE*	Cut-off değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p	AUC (%95 GA)	
							LL	UL
WBC (mm ³)	0.815	0.047	6.05	73.1	72.2	<0.0001	0.723	0.906
Lenfosit (mm ³)	0.838	0.041	1.55	84.6	70.9	<0.0001	0.757	0.918
dNLR	0.684	0.061	1.643	64.0	63.3	0.006	0.565	0.803
MPV	0.707	0.061	9.45	69.2	65.8	0.002	0.587	0.826

AUC: Eğrinin altındaki alan, SE: Standart hata, LL: Alt limit, UL: Üst limit, GA: Güven aralığı.

Kaynaklar

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. [CrossRef]
- International Committee on Taxonomy Viruses, Naming the 2019 Coronavirus. (2020). Available from: <https://talk.ictvonline.org/> (Accessed date: May 11, 2021).
- World Health Organization, Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. (2020). Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (Accessed date: July 6, 2021).
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed date: May 01, 2020).
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (Accessed date: 8 July 2021).
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infection in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:355-68. [CrossRef]
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: A Systemic Review and Metaanalysis. *JAMA Pediatr* 2020:e204573. [CrossRef]
- Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systemic review and metaanalysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2021;93:1057-69. [CrossRef]
- Zacharia P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fisher A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020;174:e202430. [CrossRef]

10. Nino G, Zember J, Sanchez-Jacob R, Gutierrez MJ, Sharma K, Linguraru MG. Pediatric lung imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(1):252. [\[CrossRef\]](#)
11. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linem LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol* 2021;51(2):231. [\[CrossRef\]](#)
12. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med* 2020;8(9):593. [\[CrossRef\]](#)
13. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e23604. [\[CrossRef\]](#)
14. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules* 2020;25(23):5725. [\[CrossRef\]](#)
15. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early-stage. *J Transl Med* 2020;18:206. [\[CrossRef\]](#)
16. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702. [\[CrossRef\]](#)
17. Marks PW, Rosenthal DS. Hematologic manifestations of systemic disease: Infection, chronic inflammation and cancer. In: Greer JP, Arber DA, List AF, Foerster J (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health, 13th edition 2014;2573-84.
18. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T-Cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222(2):198. [\[CrossRef\]](#)
19. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021;16;106(5):440-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Deville JG, Song F, Quелlette CP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. Edwards MS (ed), Torchia MM (ed). *UpToDate*: uptodated Jun 28, 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=covid%20children&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. (Accessed date: July 5, 2021)
21. Yanga AP, Liub, JP, Taoc WQ, Lib HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106504. [\[CrossRef\]](#)
22. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc* 2020. [\[CrossRef\]](#)
23. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* (1980);65:1265-71. [\[CrossRef\]](#)
24. Güçlü E, Koçyiğit H, Okan HD, Erkorkmaz U, Yürümez Y, Yaylacı S, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(8):1122-7. [\[CrossRef\]](#)
25. İşgüder R, Ceylan G, Ağin H, Nacaroğlu HT, Korkmaz HA, Devrim İ, et al. Increased mean platelet volume in children with sepsis as a predictor of mortality. *Turk J Pediatr* 2016;58(5):503-11. [\[CrossRef\]](#)